



<https://doi.org/10.34883/PI.2023.13.2.040>
УДК [612.88:615.8+615.847.8]:616.832-004.2-08



Буняк А.Г.✉, Лихачев С.А., Забродец Г.В., Можейко М.П., Дымковская М.Н.
Республиканский научно-практический центр неврологии и нейрохирургии,
Минск, Беларусь

Оценка эффективности использования ритмической транскраниальной магнитной стимуляции в сочетании с тренировками с биологической обратной связью и дифференцированной нейропсихологической коррекцией у пациентов с прогрессирующим рассеянным склерозом

Конфликт интересов: не заявлен.

Вклад авторов: концепция и дизайн исследования, сбор материала, обработка, написание текста – Буняк А.Г.; концепция и дизайн исследования – Лихачев С.А.; концепция и дизайн исследования, написание текста, редактирование – Забродец Г.В.; сбор материала, обработка, написание текста – Дымковская М.Н.; сбор материала, написание текста – Можейко М.П.

Подана: 30.05.2023

Принята: 19.06.2023

Контакты: bunyak_anna@mail.ru

Резюме

Введение. При прогрессирующем рассеянном склерозе (ПРС) происходит постепенное ухудшение неврологических симптомов, у пациентов со временем возникают ограничения при передвижении и нарушается функция рук, что значительно влияет на двигательную активность. Метод ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (рТМС) с последующими тренировками на стабиллоплатформе с использованием биологической обратной связи (БОС) и дифференцированной нейропсихологической коррекцией рассматривается как перспективный метод коррекции различных симптомов рассеянного склероза.

Цель. Оценить эффективность использования рТМС с последующими тренировками на стабиллоплатформе с БОС и дифференцированной нейропсихологической коррекцией у пациентов с ПРС.

Материалы и методы. В основную группу включен 31 пациент, в группу сравнения – 26 пациентов с ПРС. Были определены показания, противопоказания и разработаны алгоритмы для применения рТМС, тренировки с БОС, нейропсихологической коррекции у пациентов с ПРС.

Результаты. Выявлены статистически значимые различия по шкале MSFC в виде уменьшения времени выполнения теста 9-HPT доминирующей рукой через 1 месяц, времени прохождения теста T25-FW через 6 месяцев ($p < 0,05$) у пациентов основной группы. Выявлено улучшение показателей поддержания вертикальной позы и произвольного пострурального контроля ($p < 0,05$). Структура когнитивного дефекта у пациентов с течением времени менялась, но оставалась в диапазоне легкого – умеренного снижения. Истощаемость внимания субклинической и легкой степени выраженности отмечалась на протяжении всего периода наблюдений. Анализ

эмоциональных нарушений показал отсутствие депрессии по средним данным в группе. Уровень тревоги оставался в пределах умеренно выраженного, но уровень ситуативной тревоги вырос.

Заключение. В результате проведенного курса лечения, включающего рТМС с последующими тренировками с БОС и дифференцированной нейропсихологической коррекцией, у пациентов с ПРС наблюдались стабилизация и улучшение функции верхних и нижних конечностей, улучшение функции ходьбы, улучшение показателей поддержания вертикальной позы и произвольного постурального контроля, стабилизация нейропсихологических характеристик.

Ключевые слова: прогрессирующий рассеянный склероз, стабилметрические тренировки, биологическая обратная связь, ритмическая транскраниальная магнитная стимуляция, нейропсихологическая коррекция

Buniak A.✉, Likhachev S., Zabrodets G., Mazheiko M., Dymkouskaya M.
Republican Research and Clinical Center of Neurology and Neurosurgery, Minsk, Belarus

Evaluation of Rhythmic Transcranial Magnetic Stimulation Combined with Stabilometric Biofeedback Training and Differential Neuropsychological Treatment in Patients with Progressive Multiple Sclerosis

Conflict of interest: nothing to declare.

Authors' contribution: study concept and design, material collecting, editing, processing – Buniak A.; study concept and design, editing – Likhachev S.; study concept and design, processing, text writing – Zabrodets G.; collecting material, processing, text writing – Dymkouskaya M.; material collecting, text writing – Mazheiko M.

Submitted: 30.05.2023

Accepted: 19.06.2023

Contacts: bunyak_anna@mail.ru

Abstract

Introduction. In progressive multiple sclerosis (PMS) a gradual worsening of neurological symptoms progresses; patients develop limitations in movement over time, and hand function becomes impaired, significantly affecting motor activity. The method of rhythmic transcranial magnetic stimulation (rTMS) followed by training on a stability platform with biofeedback (BFB) and differentiated neuropsychological treatment is considered as a promising method of correction of various MS symptoms.

Purpose. To evaluate the effectiveness of the rTMS followed by stabilometric BFB training and differentiated neuropsychological correction in patients with PMS.

Materials and methods. The main group included 31 patients, the comparison group included 26 PMS patients. Indications and contraindications were determined, and algorithms for rTMS, stabilometric BFB training and neuropsychological correction in patients with PMS were elaborated.

Results. As a result of a course of treatment including rTMS followed by stabilometric BFB training and differentiated neuropsychological correction, patients with PPC



demonstrated stabilization and improvement of upper and lower extremities function, improved walking function, improved indicators of vertical posture maintenance and arbitrary postural control, and stabilization of neuropsychological characteristics.

Conclusion. In patients with PMS, stabilization and improvement of upper and lower extremities function, improved walking function, better indicators of vertical posture maintenance and voluntary postural control, and stabilization of neuropsychological characteristics were observed after the treatment applied.

Keywords: progressive multiple sclerosis, stabilometric training, biofeedback, rhythmic transcranial magnetic stimulation, neuropsychological treatment

■ ВВЕДЕНИЕ

Рассеянный склероз (РС) – это хроническое прогрессирующее заболевание центральной нервной системы, которое встречается преимущественно у молодых лиц и вносит негативный вклад в показатели временной нетрудоспособности и инвалидности среди трудоспособного населения. При прогрессирующем рассеянном склерозе (ПРС) у пациентов постепенно накапливаются неврологические нарушения, снижается двигательная активность. Ряд лекарственных средств из группы препаратов, изменяющих течение рассеянного склероза (ПИТРС), к которым относятся интерфероны бета, окрелизумаб, офатумумаб, сипонимод, используются в настоящее время у пациентов с ПРС и активным течением заболевания (наличие обострений и/или отрицательная картина по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ)), направлены на уменьшение частоты обострений, снижение активности РС по данным МРТ, замедление увеличения балла по расширенной шкале инвалидизации (Expanded Disability Status Scale – EDSS) и часто не оказывают влияния на уже имеющуюся у пациента неврологическую симптоматику. Пациентам с неактивным вторично-прогрессирующим течением перечисленные ПИТРС не показаны. Поэтому на сегодняшний день одной из важных задач является выбор метода лечения для пациентов с прогрессирующим вариантом течения заболевания [1, 2].

Для коррекции симптомов заболевания, таких как боль, высокий мышечный тонус в ногах, нарушение функции тазовых органов, депрессия, у пациентов с ПРС применяется симптоматическая медикаментозная терапия, физиотерапевтическое лечение, лечебная физкультура. В то же время возможности немедикаментозного симптоматического лечения используются не в полном объеме, хотя именно этот вид терапии может привести к уменьшению или купированию ряда изнурительных для пациента симптомов [3, 4]. Вопросы коррекции патологической утомляемости, когнитивно-психических, координаторных и двигательных нарушений остаются не до конца решенными. Также у пациентов с РС важно осуществить своевременную диагностику и терапию депрессии, так как депрессия является предиктором низкой эффективности реабилитационных мероприятий [5]. В связи с этим актуальным является поиск новых методов лечения и восстановления нарушенных функций у пациентов с ПРС [6].

Транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) – метод, основанный на стимуляции нейронов головного мозга переменным магнитным полем и возникновении

деполяризации мембран нервных клеток [7]. По данным многих авторов, транскраниальная магнитная стимуляция (ТМС) эффективно используется при заболеваниях центральной нервной системы у взрослого населения [8, 9]. Европейскими экспертами в 2020 г. было подготовлено руководство по применению ТМС при различных заболеваниях [10]. При непрерывной ритмической транскраниальной магнитной стимуляции (pTMS) стимулы подаются с одинаковым интервалом. На сегодняшний день pTMS используется в лечении многих неврологических заболеваний, в первую очередь связанных с поражением пирамидных путей: рассеянного склероза, бокового амиотрофического склероза, восстановительном периоде инсульта, а также при нарушениях сознания, болевых синдромах, эпилепсии и др. В зависимости от частоты стимуляции принято выделять высоко- и низкочастотную pTMS [11]. В ряде исследований на добровольцах убедительно доказано, что высокочастотная стимуляция pTMS на область первичной моторной коры (частота более 1 Гц) приводит к повышению кортикоспинальной возбудимости [12]. Использование низкочастотной стимуляции pTMS оказывает тормозное влияние на моторную кору [13].

Основные механизмы действия в основе ТМС на сегодняшний день окончательно не установлены. Помимо возбуждающего и тормозящего действия, pTMS влияет на нейропластичность и процессы сенсомоторной интеграции в головном мозге. Ряд исследований последних лет показывают, что pTMS касается и некоторых не нейронных процессов, а именно увеличения выработки дофамина, изменения соотношения нейромедиаторов, продукции нейротрофического фактора BDNF [13].

Существующие работы по применению ТМС при рассеянном склерозе были посвящены оценке влияния этого метода на координаторные и двигательные нарушения, но в них не оценивали эффективность в отношении психопатологических (когнитивных, депрессивных) расстройств, влияние на повышенную утомляемость [9, 14, 15]. Так, в исследовании G. Koch и соавт. показано, что повторяющаяся ТМС двигательной коры вызывает кратковременное улучшение моторики руки у пациентов с РС с мозжечковыми симптомами, а прерывистая ТМС θ -вспышками (iTBS) может способствовать уменьшению спастичности при РС [16–18]. Учитывая механизм лечебного действия, относительную простоту и безопасность метода, узкий круг противопоказаний, методику ТМС можно рассматривать как перспективное средство лечения различных проявлений РС. Актуальным вопросом является уточнение методологии проведения ТМС при прогрессирующем типе течения рассеянного склероза, сопровождающегося когнитивными, двигательными и координаторными нарушениями (воздействие на оптимальный локус, параметры стимуляции) [10, 19]. Полученные данные позволяют рассматривать метод ТМС в сочетании с другими способами двигательного и когнитивного тренинга как одно из перспективных направлений при оказании медицинской помощи пациентам с РС.

Метод биологической обратной связи (БОС) при стабилometрии может использоваться не только для диагностики имеющихся у пациента двигательных, координаторных и когнитивных нарушений, но и для их коррекции [20–22]. Преимущество метода БОС при стабилometрии с вовлечением зрительной и проприоцептивной систем заключается в его прямом воздействии на формирование физиологических стереотипов движения путем визуализации стабильограммы в реальном времени [23].



Важное направление в лечении пациентов с РС – изучение возможности уменьшения степени выраженности нарушений функции поддержания равновесия и произвольного постурального контроля. Hatzitaki V. и соавт. было изучено влияние мозжечковой дисфункции на возможность выполнения новой зрительно-постуральной координаторной задачи (со зрительным контролем перемещений веса в латеральных направлениях тела по принципу обратной связи на специальной платформе, ERBE Balance System). У 10 пациентов (балл по шкале EDSS 2,0–4,5) было показано меньшее и более медленное улучшение выполнения данного задания по сравнению с контрольной группой при значительной вариабельности параметров у каждого пациента и между пациентами [24]. В то же время установленная положительная динамика на фоне тренировки позволила высказать предположение, что подобные тренировки с использованием зрительно-двигательных задач могут быть полезны для улучшения повседневной активности пациентов с РС [25].

Недостаточно изученной проблемой являются нейропсихиатрические, а в особенности когнитивные, нарушения, их динамика при прогрессировании РС и способы коррекции. Когнитивные нарушения являются известными симптомами рассеянного склероза, которые могут проявляться у пациентов уже на ранних стадиях заболевания. Нарушения вербального обучения и памяти являются одними из самых частых у пациентов с рассеянным склерозом, причем на них влияют нарушения в других когнитивных областях, таких как скорость обработки информации и исполнительное функционирование. Выраженный дефицит здесь обычно наблюдается в областях скорости обработки информации, комплексного внимания, эпизодической памяти и исполнительных функций. Важность изучения данной проблемы заключается в частоте развития когнитивных нарушений. Так, в целом когнитивные нарушения выявляются у 43% пациентов с РС, но при этом до 80% у пациентов с вторично-прогрессирующим РС, до 90% – с первично-прогрессирующим РС, чаще страдают скорость обработки информации, обучение и память, а также исполнительские функции. При оценке нейропсихического статуса необходимо уделять внимание изменениям когнитивной функции, психотическим нарушениям, и при наличии у пациентов с РС когнитивного дефицита, депрессии, тревоги рассмотреть вопрос о необходимой нейропсихологической коррекции [26, 27].

В связи с этим является актуальным изучение использования рТМС в сочетании со стабилOMETрическими тренировками с БОС и дифференцированной нейропсихологической коррекцией для повышения эффективности оказания медицинской помощи пациентам с РС.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценить эффективность использования рТМС с последующими тренировками на стабилОПлатформе с БОС и дифференцированной нейропсихологической коррекцией у пациентов с РС.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

После аналитического обзора литературы выбраны валидизированные шкалы для оценки клинических проявлений заболевания, высших психических функций, оценки утомляемости, депрессии, качества жизни [28]. Для оценки неврологического

статуса использовались расширенная шкала статуса инвалидности (Expanded Disability Status Scale – EDSS), модифицированная шкала Эшворта (Modified Ashworth Scale, MAS), комплексная функциональная шкала (MSFC), включающая тест с 9 колышками (9-HPT), тест 25 шагов (7,5 м) (T25-FW) с когнитивной оценкой по тесту SDMT – сопоставление символов и цифр за 90 секунд. Оценку утомляемости проводили по шкале оценки влияния усталости (Fatigue Impact Scale – FIS), качество жизни оценивали по опроснику MSQoL-29.

Для проведения рТМС пациентам с ПРС использовался аппарат «Нейро-МС» («Нейрософт», Иваново, Российская Федерация), позволяющий работать в терапевтическом режиме. Величина максимальной магнитной индукции – 2,2 Теслы с возможной частотой стимуляции до 30 Гц. Лечение проводили согласно разработанному алгоритму проведения сеансов рТМС в зависимости от порога моторного ответа и переносимости процедуры стимуляции.

Комплексная нейропсихологическая оценка проводилась пациентам с помощью валидизированных шкал и опросников с оценкой когнитивных функций и эмоционально-волевой сферы. Для объективной оценки когнитивного статуса использовали тест МоСа, таблицы Шульте, для оценки эмоциональной сферы и выраженности депрессии использовали тест Бека и тест Спилбергера – Ханина для оценки ситуативной и личностной тревоги [28]. В тесте Бека оценивали общий балл (ОБ) и отдельно баллы по когнитивно-аффективной (КА) субшкале – пункты 1–13, субшкале соматических проявлений (СП) депрессии – пункты 14–21. В тесте Спилбергера – Ханина оценивали ситуативную тревожность (СТ) и личностную тревожность (ЛТ). Нейропсихологическая коррекция у пациентов с ПРС проводилась индивидуально по показаниям при наличии выявленных нарушений.

Для проведения стабилметрических тренировок использовали компьютерный стабилоанализатор «Стабилан – 01-2» с БОС (ОАО «Ритм», Россия). Исследование основной стойки проводили с помощью тесте Ромберга (ТР), оценку произвольного постурального контроля – теста на устойчивость (ТУ). Индивидуальная программа тренировки разрабатывалась с использованием теста на устойчивость, тренажеров «Мячики», «Три мячика», «Построение картинок» с повышением уровня сложности при успешном выполнении задания. Для оценки функции поддержания вертикальной позы использовали классические показатели ТР: средний разброс общего центра масс (СРОЦМ), мм; средняя скорость перемещения центра давления (ССПЦД), мм/сек; скорость изменения площади статокинезиограммы (СИПС), мм²/сек; площадь доверительного эллипса (ПДЭ), мм². Векторные показатели ТР: качество функции равновесия (КФР), %; коэффициент резкого изменения направления движения вектора (КРИНД), %; линейная скорость средняя по фронтоли (ЛССФ), мм/сек; линейная скорость средняя по сагиттали (ЛССС), мм/сек. При проведении ТУ оценивались показатели: отклонение вперед, мм; отклонение назад, мм; отношение вперед/назад; отклонение вправо, мм; отклонение влево, мм; отношение вправо/влево; отношение сагитталы/фронталь; площадь зоны перемещения, мм², СРОЦМ, мм; СППЦД, мм/сек; СИПС, мм²/сек; ПДЭ, мм². При выполнении задания тренажера «Мячики» оценивались показатели: количество набранных очков; количество допущенных ошибок; длительность интервалов захвата, сек.; длительность интервалов укладки, сек.; длительность интервалов ошибок, сек.; скорость на этапе захвата, мм/с; скорость



на этапе укладки, мм/с; скорость на этапе ошибки, мм/с; СРОЦМ, мм; ССПЦД, мм/сек; СИПС, мм²/сек; ПДЭ, мм² [23].

Оценку неврологического статуса и стабилотрических показателей проводили до лечения, после проведенного курса лечения через 10 дней, через 1 и 6 месяцев, комплексная нейропсихологическая оценка проводилась до и через 6 месяцев после лечения.

При распределении признака, отличным от нормального, данные описаны как медиана значений и нижний (25-й процентиль) и верхний (75-й процентиль) квартили Me [LQ; UQ]. Для сравнения наблюдений до и после лечения применялся критерий Вилкоксона (Wilcoxon test – W). При сравнении трех и более зависимых групп количественных данных применялся непараметрический метод Фридмана (Friedman ANOVA – A).

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В основную группу включен 31 пациент с ПРС (у 30 – вторично-прогрессирующее течение, у 1 – первично-прогрессирующее), из них 18 женщин, 13 мужчин, медиана возраста 42,0 [36,0; 48,0] года, длительность заболевания 13,0 [10,25; 15,0] года. Медиана исходных оценок неврологического статуса по шкале инвалидизации EDSS до начала лечения составила 5,5 [5,0; 6,0] балла. Медиана исходных значений по модифицированной шкале спастичности Ашворта составила 1,0 [1,0; 3,0] балла (табл. 1).

В группу сравнения включены 26 пациентов с диагнозом ПРС, из них у 16 – вторично-прогрессирующее течение, у 10 – первично-прогрессирующее. Медиана – возраста 45,0 [35,0; 48,25] года, 11 мужчин и 15 женщин. Длительность заболевания 10,0 [5,75; 15,0] года. Медиана значений исходной оценки по EDSS до лечения – 5,5 [4,5; 6,125] балла. Медиана значений по модифицированной шкале спастичности Ашворта составила 1,0 [1,0; 2,0] балла (табл. 1). Пациенты обеих групп сопоставимы по основным характеристикам.

Пациенты из группы сравнения получали лечение согласно действующим клиническим протоколам диагностики и лечения. У пациентов основной группы в дополнение к лечению согласно действующим клиническим протоколам диагностики и лечения применялись сеансы рТМС с последующей тренировкой с БОС на статической стабилотренировке в течение 7–10 дней, нейропсихологическая диагностика и дифференцированная коррекция по показаниям.

Таблица 1

Характеристика пациентов основной и группы сравнения (p>0,05)

Table 1

Characteristics of the main and comparison groups patients (p>0.05)

Показатели	Число пациентов	Пол	Возраст, лет, Me [0,25; 0,75]	Длительность РС, лет, Me [0,25; 0,75]	EDSS, балл	Шкала Ашворта
Основная группа	31	18 женщин, 13 мужчин	42,0 [36,0; 48,0]	13,0 [10,25; 15,0]	5,5 [5,0; 6,0]	1,0 [1,0; 3,0]
Группа сравнения	26	15 женщин, 11 мужчин	45,0 [35,0; 48,25]	10,0 [5,75; 15,0]	5,5 [4,5; 6,13]	1,0 [1,0; 2,0]

Сеансы рТМС проводились по разработанному алгоритму у пациентов с ПРС, содержащему порядок проведения сеансов в зависимости от порога моторного ответа, переносимости процедуры стимуляции и установленному индивидуальному режиму рТМС у каждого пациента. Сеансы рТМС проводились в соответствии с индивидуальной переносимостью с напряженностью магнитного поля в пределах 0,5–1,0 Тл, частотой воздействия 2–2,5 Гц, с длительностью серии импульсов 5 с, интервалом между сериями 2 с. Лечение из расчета 1200 стимулов за сеанс 1 раз в день в течение 7–10 дней проводилось индивидуально с расчетом временного интервала воздействия, частоты стимуляции для каждого пациента. Сразу после сеанса рТМС с пациентом проводились индивидуальные тренировки постурального контроля с БОС на стабиллоплатформе с использованием ТУ, упражнения «Мячики», «Три мячика» и «Построение картинок» с повышением уровня сложности при успешном выполнении задания в соответствии с разработанными алгоритмами в течение 7–10 дней. Комплексная нейропсихологическая оценка проводилась пациентам с помощью валидизированных шкал и опросников с оценкой когнитивных функций и эмоционально-волевой сферы. Нейропсихологическая коррекция у пациентов с ПРС проводилась индивидуально по показаниям при наличии выявленных нарушений.

У пациентов из группы сравнения оценка по шкале EDSS через 6 месяцев увеличилась, но статистически незначимо ($p=0,06$). При этом статистически значительно уменьшился показатель шкалы EDSS – «пройденная дистанция» до 200,0 [47,5; 425,0] метра ($W, P=0,031$) (рис. 1), что может свидетельствовать о прогрессировании имеющихся изменений функции ходьбы у пациентов. Показатели по шкале MSFC, включающие тесты 25 FW и 9 HPT, показатели SDMT, FIS, MSQol-29 у пациентов группы сравнения за 6 месяцев наблюдения не изменялись ($P>0,05$).

У пациентов основной группы медиана оценки по шкале EDSS после проведенного курса лечения, через 1 и 6 месяцев статистически значимо не изменилась (ANOVA, $p=0,45$) (рис. 2).

Медиана оценки по пирамидной функциональной системе (ФС) до лечения составила 3,0 [3,0; 3,0] и сохранялась на протяжении 6 месяцев ($W, p>0,05$). Изменений медианы оценки по мозжечковой ФС за 6 месяцев не выявлено ($W, p>0,05$).

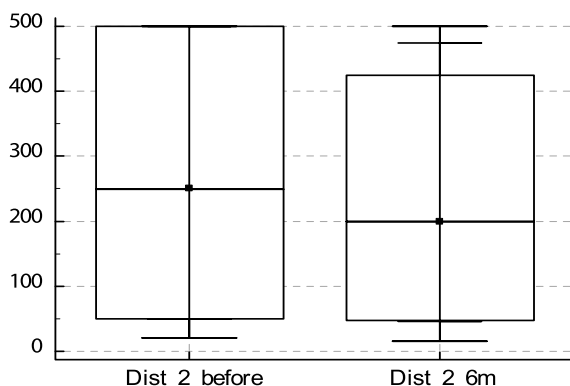


Рис. 1. Динамика показателя «дистанция» за 6 месяцев у пациентов группы сравнения
Fig. 1. Changes in the "distance" indicator over 6 months in patients of the comparison group

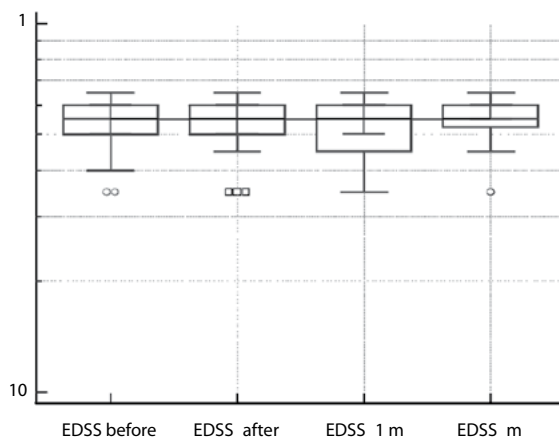


Рис. 2. Динамика оценки по шкале EDSS у пациентов основной группы за 6 месяцев
Fig. 2. Changes in EDSS scores in patients of the main group over 6 months

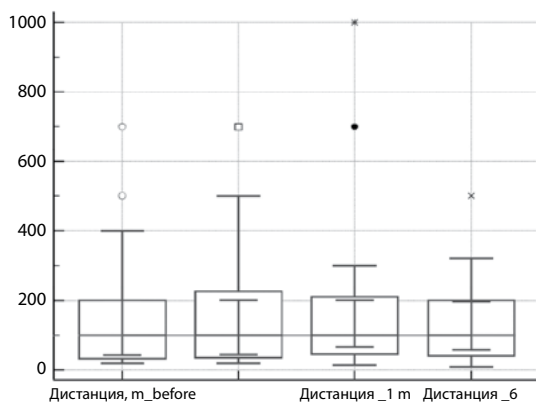


Рис. 3. Динамика показателя «пройденная дистанция» у пациентов основной группы за 6 месяцев
Fig. 3. Changes in the indicator "distance" in the main group patients over 6 months

Показатель «пройденная дистанция» шкалы EDSS на протяжении 6 месяцев статистически значимо не изменился (ANOVA, $F=0,55$, $p=0,65$) (рис. 3).

Динамика значений по MAS у пациентов основной группы после курса лечения была статистически незначима за 6 месяцев (ANOVA, $F=0,22$, $p=0,88$).

При выполнении комплексной оценки неврологического статуса по шкале MSFC выявлена статистически значимая разница времени прохождения теста T25-FW и выполнения теста 9-HPT после лечения, через 1 и 6 месяцев. Так, наблюдалось уменьшение времени прохождения теста T25-FW за 6 месяцев (ANOVA, $\chi^2=3,522$, $p=0,021$) (рис. 4).

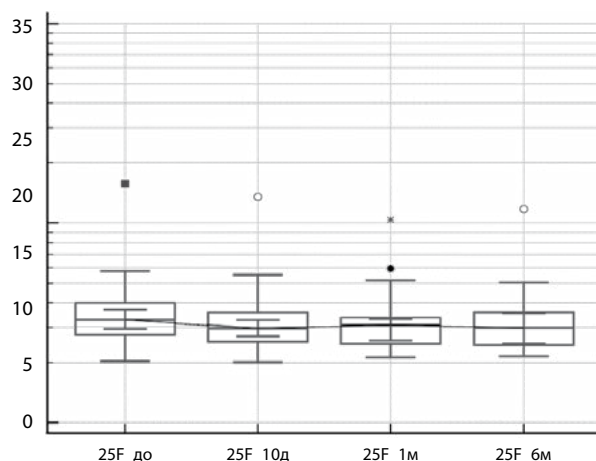


Рис. 4. Динамика времени прохождения теста T25-FW за 6 месяцев
Fig. 4. T25-FW test time changes over 6 months

Показатель времени выполнения теста 9-НРТ доминирующей рукой (ДР) статистически значимо уменьшался сразу после лечения ($W, p=0,0125$), сохранялся через 1 месяц ($W, p=0,0006$), но через 6 месяцев изменения были статистически незначимы ($W, p=0,23$).

Ранговый дисперсионный анализ (ДА) Фридмана показателя времени выполнения теста 9-НРТ ДР за 6 месяцев составил ДА $\chi^2=1,287$, $p=0,29$ (рис. 5).

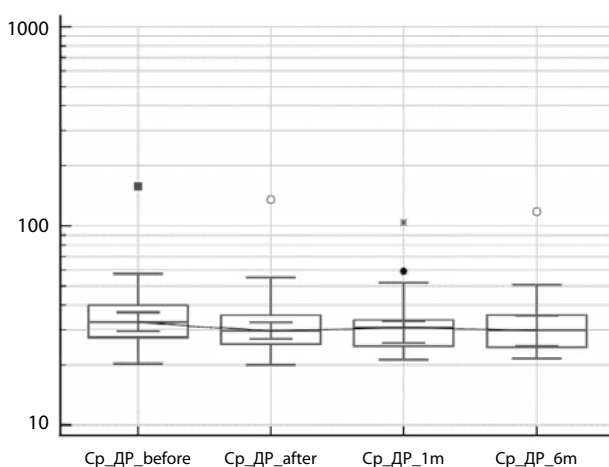


Рис. 5. Динамика показателя времени выполнения теста 9-НРТ ДР у пациентов основной группы за 6 месяцев
Fig. 5. Changes in the time to perform the 9-NPT test with the dominant hand in patients of the main group over 6 months

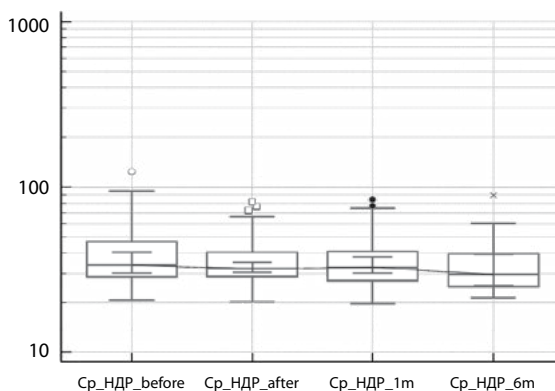


Рис. 6. Динамика показателя времени теста 9-НРТ нДР за 6 месяцев
Fig. 6. Changes in non-dominant hand 9-HPT test time over 6 months

Показатель времени выполнения теста 9-НРТ недоминирующей рукой (нДР) статистически незначимо изменялся сразу после лечения ($W, p=0,41$) и через 6 месяцев ($W, p=0,28$), но уменьшился через 1 месяц ($W, p=0,018$). Ранговый ДА Фридмана показателя времени выполнения теста 9-НРТ нДР за 6 месяцев составил ДА $\chi^2=0,75, p=0,53$ (рис. 6).

Показатель оценки качества жизни по опроснику MSQoL-29 через 6 месяцев после лечения статистически значимо не изменился (ANOVA, $F=1,24, p=0,05$), при этом показатель по разделу «действия» через 1 месяц статистически значимо уменьшился ($W, p=0,015$). Показатель оценки утомляемости по шкале FIS статистически значимо не изменялся через 1 и 6 месяцев (ANOVA, $F=2,43, p=0,102$).

При оценке когнитивных функций по шкале SDMT через 6 месяцев статистически значимо увеличилось общее количество ответов и количество правильных ответов. Ранговый ДА Фридмана общего количества ответов по шкале SDMT составил ДА $\chi^2=3,94, p=0,014$ (рис. 7), количество правильных ответов – ДА $\chi^2=5,19, p=0,003$.

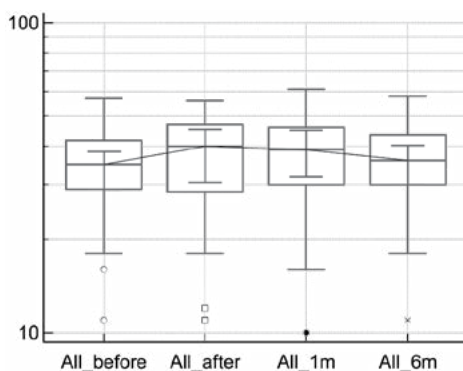


Рис. 7. Динамика общего количества ответов по SDMT за 6 месяцев
Fig. 7. Changes in total SDMT responses over 6 months

Таблица 2
Показатели нейропсихологического статуса пациентов и их динамика, Me [25%; 75%]
Table 2
Patients' neuropsychological status indicators and their changes, Me [25%; 75%]

Метод психодиагностики	1-е исследование, n=31	2-е исследование, n=15
	Me [25; 75]	Me [25; 75]
МоСа, балл	25,0 [25,0; 27,0]	25,0 [24,0; 29,0]
Т. Шульте, сек	51,4 [39,4; 72,3]	46,8 [36,6; 51,9]
СТ, балл	40,0 [35,0; 49,0]	43,0 [37,0; 48,0]
ЛТ, балл	42,0 [38,0; 50,0]	42,0 [39,0; 50,0]
ОБ Бека, балл	12,0 [7,5; 18,0]	11,0 [9,0; 17,0]
КА Бека, балл	6,0 [2,0; 9,5]	5,0 [2,0; 8,0]
СП Бека, балл	7,0 [3,5; 8,5]	7,0 [6,0; 8,0]

Проанализированы показатели оценки высших психических функций. В табл. 2 представлена динамика показателей нейропсихологического статуса пациентов за 6 месяцев.

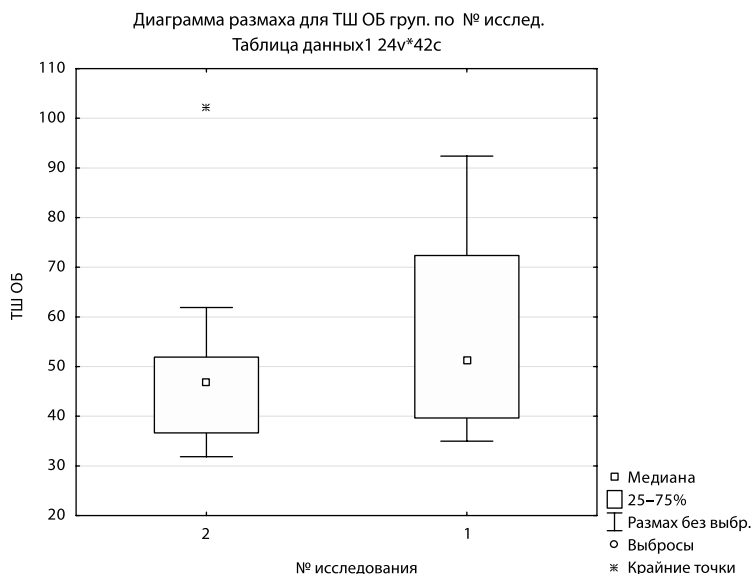
За 6 месяцев наблюдения увеличилось число пациентов, которые распределились в диапазоне нормы 25,0 [24,0; 29,0] балла по когнитивному тесту (табл. 2). Отмечалась положительная динамика по субтесту «Память» (3,0 [3,0; 4,0] балла) по сравнению с результатами первого исследования (3,0 [2,0; 4,0] балла), которые распределились в диапазоне «легкое – умеренное снижение».

С течением времени в группе пациентов улучшились показатели отсроченного воспроизведения вербальных стимулов (П – 2,7–3,3 балла) и речевой функции (Р1 и Р2). Зрительно-конструктивный праксис/гнозис, исполнительские функции, концентрация внимания через 6 месяцев наблюдений незначительно снизились.

Истощаемость внимания субклинической и легкой степени выраженности отмечалась на протяжении всего времени наблюдений. В 1-м исследовании медианный показатель функции внимания располагался в диапазоне «легкое снижение» – 51,4 [39,4; 72,3] сек. Через 6 месяцев число пациентов с нормальными показателями функции внимания (46,8 [36,6; 51,9] сек.) увеличилось, диапазон рассеивания признака сузился (рис. 8).

После общего нейропсихологического тестирования при первичном осмотре с проведением комплексного нейропсихологического обследования, включающего диагностику тревоги, депрессии и астении, принималось решение о проведении нейропсихологической коррекции. Проводился синдромальный анализ симптоматики, выявленной при комплексном нейропсихологическом обследовании, и определялся объем коррекционных мероприятий. Проводилась оценка реабилитационного потенциала пациента и разрабатывался план коррекционной программы. В разработанную коррекционную программу вносились изменения после промежуточного нейропсихологического обследования по отдельным функциям. После завершения коррекционной программы проводилась оценка ее эффективности и формировались рекомендации на амбулаторный этап лечения.

Тренировка постурального контроля включала ежедневное выполнение упражнений ТУ, тренажера «Мячики» в соответствии с разработанным алгоритмом. Тренажеры «Три мячика» и «Построение картинок» предлагались пациентам, не имею-

**Рис. 8. Динамика показателей по ТШ за 6 месяцев****Fig. 8. Changes in TS indicators for 6 months**

щим снижения силы в обеих ногах менее 4 баллов (оценка по пирамидной ФС не $>3,0$ балла) и/или умеренных координаторных нарушений (оценка по мозжечковой ФС не $>2,0$ балла), успешно выполняющих основное задание – упражнение ТУ (1 проход), тренажера «Мячики» – не менее 20 единиц правильных попаданий за каждый из 2 проходов по 2 минуты и выполнивших упражнение тренажера «Три мячика» – не менее 20 единиц правильных попаданий за 1 проход 2 минуты.

Успешность выполнения тренажеров «Мячики», «Три мячика» и «Построение картинок» определялась по общему соотношению количества набранных очков и допущенных ошибок. Чем больше пациент набирал очков, не допуская при этом ошибок, тем качественнее проведенная тренировка.

Выявлена статистически значимая разница следующих показателей ТР при выполнении с открытыми глазами у пациентов исследуемой группы за период наблюдения 6 месяцев: ПДЭ, мм² (A, $X^2=3,73$, $p=0,025$); КФР, % (A, $X^2=6,46$, $p=0,002$); КРИНД, % (A, $X^2=3,25$, $p=0,039$); ЛССС, мм/сек (A, $X^2=5,97$, $p=0,003$).

Выявленные статистически значимые изменения показателей ТР – ПДЭ, КФР, КРИНД, ЛССС – у пациентов основной группы за период наблюдения 6 месяцев свидетельствуют об увеличении напряжения и скорости изменения положений в сагиттальной плоскости для поддержания вертикальной позы с учетом прогрессирующего течения рассеянного склероза.

По показателям ТУ статистически значимых изменений у пациентов основной группы за 6 месяцев не выявлено ($p>0,05$).

Выявлено статистически значимое увеличение количества набранных очков при выполнении упражнения «Мячики», ранговый ДА Фридмана показателя за 6 месяцев составил $X^2=9,15$, $p=0,00019$ (рис. 9).

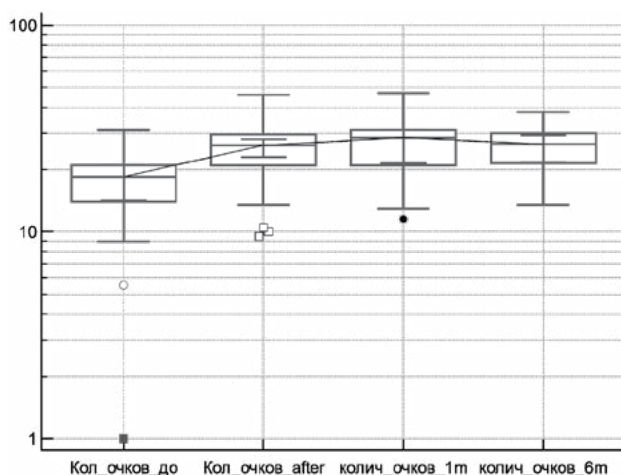


Рис. 9. Динамика показателя количества набранных очков в упражнении «Мячики» за 6 месяцев
Fig. 9. Changes in the indicator number of points scored in the "Balls simulator" over 6 months

Кроме показателя количества набранных очков при выполнении задания упражнения «Мячики» наблюдалось статистически значимое уменьшение временных показателей – длительность интервалов захвата ($A, p=0,0004$) и длительность интервалов укладки ($A, p<0,0001$), увеличение скоростных характеристик – скорости захвата ($p=0,00001$) и скорости укладки ($p=0,00004$), что свидетельствует об улучшении произвольного пострурального контроля при целенаправленных движениях. Статистически значимое увеличение показателей СРОЦМ ($p=0,0034$), СИПС ($p=0,00006$), ССПЦД ($p=0,00004$) при выполнении упражнения «Мячики» наблюдается при активных процессах поддержания вертикальной позы во время произвольных движений для компенсации возникающих отклонений тела во время выполнения произвольных целенаправленных движений.

■ ЗАКЛЮЧЕНИЕ

При проведении курса лечения, включающего стабилметрические тренировки с БОС в сочетании с рТМС в течение 7–10 дней, у пациентов с ПРС за 6 месяцев наблюдения оценки по функциональным системам и оценка по шкале EDSS статистически значимо не изменялись, но выявлено уменьшение времени выполнения теста T25-FW и 9HPT, что может свидетельствовать об улучшении функции верхних и нижних конечностей и двигательной активности в целом. Структура когнитивного дефекта у пациентов с течением времени менялась, но оставалась в диапазоне легкого – умеренного снижения преимущественно за счет лабильности функции памяти и внимания и общей истощаемости психических процессов. Истощаемость внимания субклинической и легкой степени выраженности отмечалась на протяжении всего периода наблюдений. В то же время при выполнении теста на сопоставление символов и цифр по шкале SDMT в течение 6 месяцев статистически значимо увеличилось общее количество ответов ($A, p=0,014$) и количество правильных ответов ($A, p=0,003$).



За 6 месяцев у пациентов изменилась не только структура депрессивных переживаний, но и общая картина тревожно-депрессивного симптомокомплекса. Анализ эмоциональных нарушений показал отсутствие депрессии по средним данным в группе, однако диапазон рассеивания признака показал наличие в группе субдепрессивной симптоматики. Уровень тревоги оставался в пределах умеренно выраженного, но уровень ситуативной тревоги вырос, предположительно за счет продолжающейся стрессогенности ситуации, связанной с прогрессирующим течением заболевания. Выявленные статистически значимые изменения показателей ТР – КФР ($p=0,002$), ЛССС ($p=0,003$) – у пациентов основной группы за период наблюдения 6 месяцев свидетельствуют об увеличении напряжения и скорости изменения положений в сагиттальной плоскости для поддержания вертикальной позы с учетом прогрессирующего течения рассеянного склероза. Отсутствие статистически значимых изменений показателям ТУ (А, $p>0,05$) у пациентов основной группы за 6 месяцев может свидетельствовать об отсутствии ухудшений произвольного постурального контроля. Увеличение количества набранных очков, уменьшение временных показателей и увеличение скоростных характеристик при выполнении задания упражнения «Мячики» может свидетельствовать об улучшении произвольного постурального контроля при целенаправленных движениях. Увеличение показателей СРОЦМ ($p=0,0034$), СИПС ($p=0,00006$), ССПЦД ($p=0,00004$) при выполнении тренажера «Мячики» может свидетельствовать об увеличении напряжения и скорости изменения положения для поддержания устойчивости пациента в обеих плоскостях и компенсации возникающих отклонений тела во время выполнения произвольных целенаправленных движений.

Таким образом, разработанный метод лечения, включающий рТМС с последующей тренировкой с БОС на статической стабиллоплатформе, дифференцированную нейропсихологическую коррекцию, показал свою эффективность для улучшения функции верхних и нижних конечностей, улучшения функции ходьбы, улучшения показателей поддержания вертикальной позы и произвольного постурального контроля, стабилизации нейропсихологических характеристик у пациентов за период наблюдения 6 месяцев по результатам комплексной оценки неврологического статуса, оценки скоростных стабиллометрических показателей и нейропсихологического исследования. С учетом полученных результатов применение разработанного метода лечения в дополнение к использованию клинического протокола «Диагностика и лечение пациентов с заболеваниями нервной системы (взрослое население)» позволит повысить эффективность оказания медицинской помощи пациентам с первично- и вторично-прогрессирующим рассеянным склерозом.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Gusev E.I., Bojko A.N. Multiple sclerosis. *Scientific and practical guide in two volumes*. Moscow: ROOI «Zdorov'e cheloveka»; 2020. (In Russian)
2. Faissner S. et al. Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2019;8(12):905–922. DOI: 10.1038/s41573-019-0035-2/
3. Popov A.P., Syutina V.I. Recovery of vertical stability in motor-coordination disorders. *Vestnik Tambovskogo universiteta. Seriya Gumanitarnye nauki*. 2017;22(2):28–34. (In Russian)
4. Kateva V. et al. Muscle spasticity and the effects of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with multiple sclerosis. *J. Neurol Neurosci*. 2018;9:39. DOI: 10.21767/2171-6625-61-008.
5. Granatov E.V. et al. Medical rehabilitation of patients with multiple sclerosis with motor and sensory disorders. *Rasseyannyy skleroz*. 2013;1(68):165–169. (In Russian)
6. Faissner S. et al. Progressive multiple sclerosis: from pathophysiology to therapeutic strategies. *Nature Reviews Drug Discovery*. 2019;18:905–922.

7. Chervyakov A.V. et al. Rhythmic transcranial magnetic stimulation in neurology and psychiatry. *Zhurnal neurologii i psikiatrii*. 2015;12:7–18. (In Russian)
8. Akhmadeyeva L.R. Transcranial magnetic stimulation in neurology and neurorehabilitation. *Mediko-farmatsevticheskiy zhurnal «Puls»*. 2019; 21(12):55–59. (In Russian)
9. Likhachev S. A. et al. Transcranial magnetic stimulation in complex treatment of Parkinson's disease and multiple sclerosis. *Instructions for use. Approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus 18.12.2009*. Minsk; 2009. (In Russian)
10. Lefaucheur J.-P. et al. Evidence-based guidelines on the therapeutic use of repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS): An update (2014–2018). *Clinical Neurophysiology*. 2020;131:474–528.
11. Eric M., Wassermann T. Transcranial Magnetic Brain Stimulation: Therapeutic Promises and Scientific Gaps. *Pharmacol. Ther.* 2012;133(1):98–107.
12. Rossi S., Hallett M., Rossini P.M. Safety of TMS Consensus Group. Safety excitability after subthreshold 1 Hz rTMS over lateral premotor cortex. *Neurology*. 2009;57(3):449–455.
13. Peinemann A., Reimer B., L  r C. Long-lasting increase in corticospinal excitability after 1800 pulses of subthreshold 5 Hz repetitive TMS to the primary motor cortex. *Clin. Neurophysiol.* 2004;115(7):1519–1526.
14. Belova A.N., Baldova S.N. Transcranial magnetic stimulation: clinical applications and scientific perspectives. *Uspekhi sovremennogo yestestvoznaniya*. 2015;9–1:34–42. (In Russian)
15. Korzhova Yu.Ye. The use of transcranial magnetic stimulation in the treatment of spasticity syndrome in secondary progredient multiple sclerosis. *Voprosy kurortologii, fizioterapii i lechebnoy fizicheskoy kul'tury*. 2016;5:8–13. (In Russian)
16. Koch G. et al. Improvement of hand dexterity following motor cortex rTMS in multiple sclerosis patients with cerebellar impairment. *Mult. Scler.* 2008;14(7):995–998.
17. Mori F. et al. Effects of intermittent theta burst stimulation on spasticity in patients with multiple sclerosis. *Eur. J. Neurol.* 2010;17(2):295–300.
18. Mori F. et al. Transcranial magnetic stimulation primes the effects of exercise therapy in multiple sclerosis. *J. Neurol.* 2011;258(7):1281–1287.
19. Nasios G., Messinis L., Dardiotis E. et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation, cognition, and multiple sclerosis: an overview. *Behavioural Neurology*. 2018. Available at: <https://doi.org/10.1155/2018/8584653>.
20. Drozdova A.V. Biofeedback according to the stabilogram in the correction of the dynamic balance function in patients with multiple sclerosis. *Fizioterapiya, bal'neologiya i reabilitatsiya*. 2015;5:29–31. (In Russian)
21. Likhachev S.A. et al. Diagnosis of postural disorders using stabiloplatform in diseases of the nervous system. *Instructions for use. Approved by the Ministry of Health of the Republic of Belarus 18.12.2009*. Minsk; 2009. (In Russian)
22. Skvortsov D.V. *Objective Assessment of Postural Function: Clinical Guidelines*. Prokopenko S. V. et al. editors. Moscow; 2016. (In Russ.)
23. StabMed 2 Software: User Manual. 2017. (In Russian)
24. Hatzitaki V., Koudouni A., Orolagos A. Learning of a novel visuo-postural co-ordination task in adults with multiple sclerosis. *J. Rehabil. Med.* 2006;38(5):295–301.
25. Peresedova A.V., Chernikova L.A., Zavalishin I.A. Physical rehabilitation in multiple sclerosis: general principles and modern high-tech methods. *Vestnik RAMN*. 2013;10:14–21. (In Russian)
26. Shatskova M.O. Cognitive dysfunction and the course of the neurodegenerative process in patients with multiple sclerosis. *Zhurnal neurologii i psikiatrii*. 2018;8(2):29–34. (In Russian.)
27. Kasatkin D.S., Molchanova S.S., Spirin N.N. Early cognitive dysfunction as a marker of an unfavorable course of multiple sclerosis: a prospective 12-year follow-up. *Nevrologiya, neyropsikhiatriya, psikhosomatika*. 2019;11(3):47–51. (In Russian.)
28. Belova A.N. Scales, tests and questionnaires in medical rehabilitation: a guide for doctors and researchers. Moscow: Practical medicine; 2018. (In Russian)